

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.09.004

尿 L-FABP 与 ACR 联合检测在妊娠期高血压综合征早期肾损伤中的诊断价值*

阚 林, 林见敏, 梁爱凤, 龚 倩[△]

(复旦大学附属中山医院青浦分院检验科, 上海 201700)

摘 要:目的 探讨随机尿肝型脂肪酸结合蛋白(L-FABP)联合尿清蛋白与尿肌酐比值(ACR)检测在妊娠期高血压综合征(PHS)早期肾损伤中的诊断价值。**方法** 筛选该院妇产科门诊就诊和住院孕妇 220 例, 其中正常妊娠无高血压 80 例(A 组), 妊娠期高血压无蛋白尿 80 例(B 组), 妊娠期高血压伴蛋白尿 60 例(C 组)。采用酶联免疫吸附测定(ELISA)检测尿 L-FABP, 生化法检测血肌酐、血胱抑素 C 及随机尿 ACR, 比较 3 组孕妇随机尿 L-FABP 与 ACR 的相关性。**结果** C 组尿 L-FABP 与 ACR 水平高于 B 组 $[(45.55 \pm 4.2) \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{Cr}^{-1} \text{ vs. } (5.53 \pm 0.55) \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{Cr}^{-1}; (146.3 \pm 22.6) \text{mg} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{Cr}^{-1} \text{ vs. } (8.85 \pm 1.52) \text{mg} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{Cr}^{-1}]$, 差异有统计学意义($P < 0.05$), B 组与 A 组尿 L-FABP 与 ACR 水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。C 组尿 L-FABP 与 ACR 水平有显著的相关性($r = 0.802, P < 0.05$)。**结论** 随机尿 L-FABP 可作为 PHS 早期肾损伤诊断的敏感标志物, 联合尿 L-FABP 和 ACR 检测可提高 PHS 早期肾损伤诊断灵敏度。

关键词:肝型脂肪酸结合蛋白; 尿清蛋白与尿肌酐比值; 肾损伤; 妊娠期高血压综合征

中图法分类号: R446.12

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2019)09-1164-03

Application value of combined detection of urinary L-FABP and ACR in diagnosis of early renal injury in pregnancy induced hypertension syndrome*

KAN Lin, LIN Jianmin, LIANG Aifeng, GONG Qian[△]

(Department of Clinical Laboratory, Qingpu Branch of Zhongshan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 201700, China)

Abstract: **Objective** To study the diagnostic value of combined detection of urinary liver type fatty acid binding protein (L-FABP) and albumin creatinine ratio (ACR) in early renal injury in pregnancy induced hypertension syndrome (PHS). **Methods** A total of 220 gravidas were divided into three groups: pregnancy without hypertension (group A), pregnancy with hypertension and without proteinuria (group B), and pregnancy with hypertension and proteinuria (group C). L-FABP in random urine was analyzed by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). ACR in random urine, plasma cystatin C and plasma creatinine were measured by biochemical process. **Results** Urinary L-FABP and ACR in group C were significantly higher than those in group B $[(45.55 \pm 4.2) \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{Cr}^{-1} \text{ vs. } (5.53 \pm 0.55) \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{Cr}^{-1}; (146.3 \pm 22.6) \text{mg} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{Cr}^{-1} \text{ vs. } (8.85 \pm 1.52) \text{mg} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{Cr}^{-1}]$ ($P < 0.05$), and no differences between group A and group B ($P > 0.05$). There was a correlation between the levels of urinary L-FABP and ACR in group C ($r = 0.802, P < 0.05$). **Conclusion** L-FABP in random urine is a sensitive marker in diagnosis of early renal injury in pregnancy-induced hypertension syndrome. Combined detection of urinary L-FABP and ACR can improve the diagnostic sensitivity of early renal injury in patients with pregnancy-induced hypertension syndrome.

Key words: liver type fatty acid binding protein; albumin creatinine ratio; renal injury; pregnancy induced hypertension syndrome

妊娠期高血压综合征(PHS)是妊娠期间临床常见的疾病, 孕妇有高血压、水肿、蛋白尿等症状, 严重者有头晕、眼花、甚至可出现抽搐、昏迷、胎盘早剥, 发病率 5%~12%, 是孕产妇和围产儿病死率升高的主要原因之一^[1-2]。PHS 最常见的并发症是肾损伤, 目

前主要是用 24 h 尿蛋白定量和随机尿清蛋白与尿肌酐比值(ACR)来诊断肾损伤。早期肾损伤大多无明显的临床表现, 血肌酐、尿素氮多正常, 尿常规检查蛋白呈阴性, 只能通过更加灵敏的方法才能发现早期肾损伤^[3]。寻找早期肾损伤的生物学标志物对 PHS 肾

* 基金项目: 上海市青浦区卫生和计划生育委员会项目(W2016-09)。

作者简介: 阚林, 女, 主管技师, 主要从事临床免疫学研究。 [△] 通信作者, E-mail: gongqian39@aliyun.com。

损伤的诊断及治疗至关重要。本文旨在观察尿肝型脂肪酸结合蛋白(L-FABP)在 PHS 患者中变化,以及探讨尿 L-FABP 与 ACR 联合检测在 PHS 早期肾损伤中的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 1 月至 2018 年 2 月在本院妇产科门诊就诊或住院的孕妇。纳入标准:妊娠≥20 周。排除标准:妊娠 20 周以下;既往有糖尿病、肾病、高血压及心脏病等;有服用影响血压药物史。妊娠≥20 周后常规检测血压、ACR、血肌酐及血胱抑素 C。血压≥18.7/12 kPa(140/90 mm Hg)定义为 PHS,两次 ACR≥30 mg·g⁻¹·Cr⁻¹定义为 PHS 伴蛋白尿,共纳入研究对象 220 例,正常妊娠无高血压 80 例(A 组),妊娠期高血压无蛋白尿 80 例(B 组),妊娠期高血压伴蛋白尿 60 例(C 组)。常规记录血

压、年龄、孕周、体质量指数(BMI)等一般项目。
1.2 方法 留取孕妇晨尿中段尿液 5 mL,采用生化仪检测 ACR、血肌酐及血胱抑素 C,酶联免疫吸附测定(ELISA)检测尿 L-FABP(上海江莱实业有限公司)、操作规程严格按照试剂说明书进行。
1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计学软件分析数据,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验,采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)进行检验诊断效能分析,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组孕妇年龄、孕周、BMI、血压比较 3 组患者年龄、孕周、BMI 比较,差异无统计学意义(*P*>0.05);C 组、B 组血压与 A 组比较,差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 1。

表 1 3 组孕妇年龄、孕周、BMI、血压比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	孕周(周)	BMI(kg/m ²)	收缩压(mm Hg)	舒张压(mm Hg)
A 组	80	26.35±3.26	26.22±5.62	18.25±1.12	117.41±9.25	75.33±10.17
B 组	80	27.68±3.58	27.32±6.38	19.32±1.59	151.33±7.66*	98.34±11.75*
C 组	60	28.15±3.78	26.65±6.89	18.95±1.50	156.33±8.54*	97.45±14.19*

注:与 A 组比较,**P*<0.05

表 2 3 组孕妇实验室检查指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	L-FABP($\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{Cr}^{-1}$)	血肌酐($\mu\text{mol/L}$)	血胱抑素 C(mg/L)	ACR($\text{mg} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{Cr}^{-1}$)
A 组	80	3.98±0.25	46.6±8.5	0.86±0.12	5.68±1.23
B 组	80	5.53±0.55	48.2±8.2	0.92±0.15	8.85±1.52
C 组	60	45.55±4.2 [#]	49.3±7.9	0.89±0.10	146.3±22.6 [#]

注:与 B 组比较,[#]*P*<0.05

2.2 各组尿 L-FABP、ACR、血肌酐、血胱抑素 C 检测结果比较 A 组与 B 组 L-FABP、ACR、血肌酐、血胱抑素 C 比较,差异无统计学意义(*P*>0.05)。C 组血肌酐和血胱抑素 C 与 B 组比较,差异无统计学意义(*t*=0.797 8、1.341 1,*P*>0.05)。C 组 L-FABP、ACR 明显高于 B 组,差异有统计学意义(*t*=84.36、54.29,*P*<0.05),且 C 组 L-FABP 与 ACR 呈正相关(*r*=0.802,*P*<0.05)。见表 2。

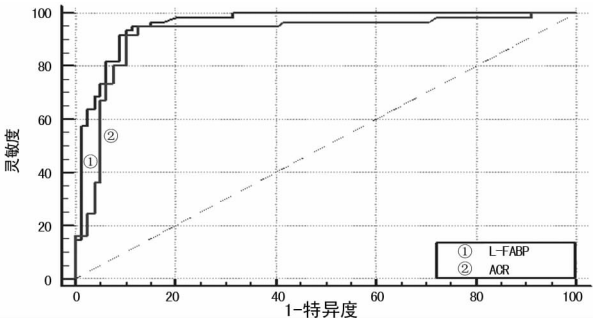


图 1 尿 L-FABP 与 ACR 联合检测预测 PHS 肾损伤的 ROC 曲线图

2.3 尿 L-FABP、ACR 及联合检测对 PHS 肾损伤检

验诊断效能分析 绘制 ROC 曲线,尿 L-FABP 为 14.2 $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{Cr}^{-1}$ 时,其灵敏度为 91.8%,特异度为 91.14%,曲线下面积 AUC 为 0.86;尿 ACR 为 33.4 $\text{mg} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{Cr}^{-1}$ 时,其灵敏度为 90.2%,特异度为 85.7%,曲线下面积 AUC 为 0.81;尿 L-FABP 与尿 ACR 的曲线下面积比较,差异有统计学意义(*P*<0.05),见图 1。

3 讨论

PHS 主要的病理生理变化是全身小血管痉挛、内皮损伤和局部缺血,导致全身多器官的血液灌流减少。肾脏的血流量极大,占安静状态下心输出量的 25%,在 PHS 状态下,肾脏为最先受累的器官,可以引起肾小球和肾小管的损伤。因肾脏具有强大的储备能力和代偿能力,肾损伤的早期,肾脏一般没有明显的结构和功能改变,只有当肾小球滤过率降低 50% 以上时,临床用作评价肾损伤的血肌酐、尿素氮水平才会明显升高^[4]。笔者检测正常妊娠无高血压、妊娠期高血压无蛋白尿、妊娠期高血压伴蛋白尿患者血肌酐及胱抑素 C 水平,3 组间差异无统计学意义(*P*>0.05),这与文献报道基本一致^[4],提示血肌酐及血胱

抑素 C 不能作为 PHS 早期肾损伤的敏感指标。

L-FABP 是肝脏合成的脂肪酸结合蛋白家族成员之一,在肝脏和小肠中表达丰富,在肾脏表达于近端小管^[5]。近端肾小管受损时,重吸收能力下降,快速从尿中溢出,是早期预测肾小管损伤的敏感指标^[6]。L-FABP 在早期糖尿病肾病尿液中也明显升高,为早期糖尿病肾损伤的标志物之一^[7]。在顺铂诱导的急性肾损伤中,2 h 即出现尿 L-FABP 升高,而 48 h 才出现尿素氮升高^[8]。HISHIKARI 等^[9]研究表明,在急性心力衰竭后急性肾损伤患者中,尿 L-FABP 大于 $12.5 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{Cr}^{-1}$ 对急性肾损伤的预测灵敏度为 94.2%、特异度为 87.0%,尿 L-FABP 水平可预测急性肾损伤。肾功能进展的非糖尿病慢性肾病患者尿 L-FABP 水平明显增加,在肾功能进展的患者,当尿蛋白和尿 N-乙酰-13-D-氨基葡萄糖苷酶(NAG)没有发生明显变化的时候,尿 L-FABP 水平已经明显地升高^[10]。目前关于 L-FABP 与急慢性肾损伤有很多研究,但与 PHS 早期肾损伤的研究较少。

ACR 作为一种评价尿蛋白水平的检测指标具有简单、方便、患者依从性好等优点,在妊娠期新发高血压疾病患者中推荐使用随机尿 ACR 代替 24 h 尿蛋白定量来测量尿蛋白^[11]。但 ACR 主要反映肾小球损伤的情况,且稳定性受收集状况、年龄、饮食、体内蛋白代谢情况、炎症状态等的影响,以及 PHS 时肾血流动力学改变引起的生理性蛋白尿升高的干扰,ACR 作为 PHS 早期肾损伤的诊断指标有明显的不足之处。文献报道,在慢性肾病患者中,血清 L-FABP 与尿 L-FABP 不相关,血清 L-FABP 对尿 L-FABP 影响很小,肌酐清除率随尿 L-FABP 水平升高而下降,而与尿蛋白水平无明显相关性^[12]。本研究对妊娠无高血压、妊娠期高血压无蛋白尿、妊娠期高血压伴蛋白尿患者进行尿 L-FABP 检测,并经尿肌酐校正,结果提示 L-FABP 水平在妊娠期高血压伴蛋白尿患者中明显高于妊娠无高血压和妊娠期高血压无蛋白尿患者,提示尿 L-FABP 为 PHS 早期肾损伤的敏感生物学标志物之一。经过 ROC 曲线诊断效能分析,尿 L-FABP 对 PHS 早期肾损伤诊断灵敏度及特异度均高于 ACR。

综上所述,L-FABP 能反映早期肾小管损伤,尿微量清蛋白反映早期肾小球损伤,通过 ROC 曲线比较分析,联合检测尿 L-FABP 及 ACR 可提高 PHS 早期肾损伤诊断的灵敏度,可在早期发现、诊断、干预 PHS 肾损伤的发展,减少 PHS 引起的母胎、母婴并发症。

参考文献

[1] 谢幸苟,文丽. 妇产科学[M]. 北京:人民卫生出版社,

2015:64.

- [2] PADMA Y, APARNA V B, KALPANA B, et al. Renal markers in normal and hypertensive disorders of pregnancy in Indian women; a pilot study[J]. *Int J Reprod*, 2013, 2(4): 514-520.
- [3] TAIN Y L, LEE C T, HUANG L T. Long-term effects of maternal citrulline supplement on renal transcription prevention of nitric oxide depletion-related programmed hypertension; the impact of genenutrient interactions[J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(12): 23255-23268.
- [4] 孙丽双,肖青,赵庆高,等. 高血压早期肾损害相关检测指标[J]. *中国心血管病研究*, 2015, 13(5): 398-400.
- [5] KAMIJO-IKEMORI A, SUGAYA T, KIMURA K. L-type fatty acid binding protein (L-FABP) and kidney disease[J]. *Rinsho Byori*, 2014, 62(2): 163-170.
- [6] SCHREZENMEIER E V, BARASCH J, BUDDE K, et al. Biomarkers in acute kidney injury - pathophysiological basis and clinical performance[J]. *Acta Physiologica*, 2016, 219(3): 554-572.
- [7] FISEHA T, TAMIR Z. Urinary markers of tubular injury in early diabetic nephropathy[J]. *Int J Nephrol*, 2016 (2016): 4647685.
- [8] NEGISHI K, NOIRI E, DOI K, et al. Monitoring of urinary L-type fatty acid-binding protein predicts histological severity of acute kidney injury[J]. *Am J Pathol*, 2009, 174(4): 1154-1159.
- [9] HISHIKARI K, KIMURA S, NAKAGAMA S, et al. Urinary liver-type fatty acid-binding protein level as a predictive biomarker of acute kidney injury in patients with acute decompensated heart failure[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(1): 536.
- [10] KAMIJO A, SUGAYA T, HIKAWA A, et al. Clinical evaluation of urinary excretion of liver-type fatty acid-binding protein as a marker for the monitoring of chronic kidney disease: a multicenter trial[J]. *J Lab Clin Med*, 2005, 145(3): 125-133.
- [11] WAUGH J, HOOPER R, LAMB E. Spot protein-creatinine ratio and spot albumin-creatinine ratio in the assessment of pre-eclampsia: a diagnostic accuracy study with decision-analytic model-based economic evaluation and acceptability analysis[J]. *Health Technol Assess*, 2017, 21(61): 1-90.
- [12] KAMIJO A, SUGAYA T, HIKAWA A, et al. Urinary liver-type fatty acid binding protein as a useful biomarker in chronic kidney disease[J]. *Mol Cell Biochem*, 2006, 284(1/2): 175-182.

(收稿日期:2018-08-29 修回日期:2018-12-18)